

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-310724

(43)公開日 平成5年(1993)11月22日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/79				
A 6 1 K 31/34		7252-4C		
31/44	ACF	7252-4C		
	ACS	7252-4C		
	AED	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-113497

(22)出願日 平成4年(1992)5月6日

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 日比 滋樹

茨城県つくば市二の宮2-6-1 メイポールフラット102

(72)発明者 小林 直樹

茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園205

(72)発明者 岡本 康

茨城県つくば市二の宮4-4-18 サニーヒルテラス201

(74)代理人 弁理士 古谷 馨 (外3名)

最終頁に続く

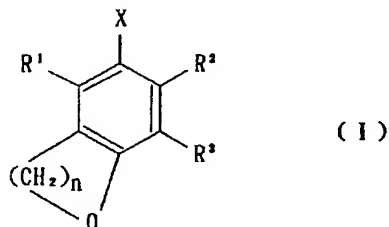
(54)【発明の名称】 クロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体

(57)【要約】

【目的】 ロイコトリエン産生抑制作用、トロンボキサン合成阻害作用の2つを兼ね備えている化合物を提供する。

【構成】 一般式 (I) で示されるクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体又はそれらの薬理学的に許容できる塩。

【化1】

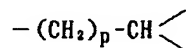
( R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は水素原子、水酸基又は式

【化2】



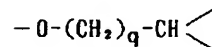
[ Aは水素原子又はヘテロアリーールアルキル基、 Bは水素原子、カルボキシル基又は保護されたカルボキシル基、 Yは式

【化3】



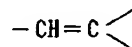
( pは0又は1～6の整数) で示される基、式

【化4】



( qは0又は1～6の整数) で示される基、又は式

【化5】



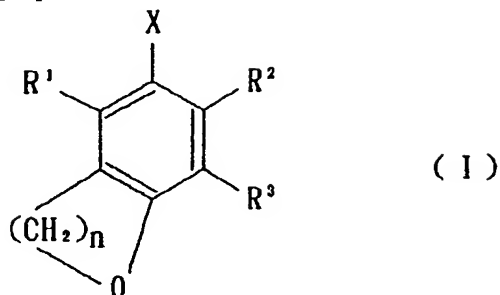
で示される基] で示される基、 Xは水酸基又は保護された水酸基、 nは2又は3の整数]

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



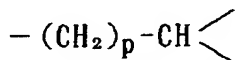
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は相異なる水素原子、水酸基又は式

【化2】



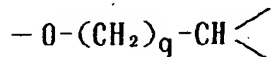
〔式中 Aは水素原子又はヘテロアリアルアルキル基を意味する。Bは水素原子又はカルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を意味する。Yは式

【化3】



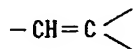
〔式中 pは0又は1～6の整数を意味する。〕で示される基、式

【化4】



〔式中 qは0又は1～6の整数を意味する。〕で示される基、又は式

【化5】



で示される基を意味する。〕で示される基を意味する。 $X$ は水酸基又は保護された水酸基を意味する。 $n$ は2又は3の整数を意味する。〕で示されるクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容できる塩。

【請求項2】 請求項1記載のクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容できる塩を有効成分とする5-リポキシゲナーゼ阻害剤。

【請求項3】 請求項1記載のクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容できる塩を有効成分とするトロンボキサン合成酵素阻害剤。

【請求項4】 ロイコトリエン産生抑制剤である請求項2記載の5-リポキシゲナーゼ阻害剤。

【請求項5】 トロンボキサン合成阻害剤である請求項

3記載のトロンボキサン合成酵素阻害剤。

【請求項6】 請求項1記載のクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容できる塩を有効成分とするロイコトリエン産生抑制剤が有効な疾患の予防・治療剤。

【請求項7】 請求項1記載のクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容できる塩を有効成分とするトロンボキサン合成阻害剤が有効な疾患の予防・治療剤。

10 【請求項8】 ロイコトリエン産生抑制剤が有効な疾患が、喘息又は肝疾患である請求項6記載の予防・治療剤。

【請求項9】 トロンボキサン合成阻害剤が有効な疾患が、喘息又は肝疾患である請求項7記載の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として優れた作用を有するクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体に関する。

【0002】

【発明の背景及び先行技術】近年、気管支喘息は著しい増大傾向を示しており、抗喘息薬としてのアプローチもキサンチン製剤や $\beta$ 刺激剤などの気管支拡張剤、ヒスタミンに代表されるメディエーターの遊離あるいは産生抑制剤など多面的な試みがなされている。特に近年、喘息におけるメディエーターの役割が急速に解明され、ヒスタミンに加えロイコトリエン（以下LTsと略す）、PAF、トロンボキサン（以下TXsと略す）などが知られるようになり、ことにアラキドン酸カスケード系代謝物であるLTs、TXsについてはあらゆる方向から研究されているようになった。これらメディエーターは複雑に相互作用することも知られており、喘息の多様な病態を考えた場合、単一のメディエーターの阻害剤だけでは有効率、改善度の向上に限界があることが容易に考えられる。

【0003】また、LTs、TXsを研究するにつれて、肝疾患の発症及び進展にも関与することがわかってきた。即ち、アルコール性肝炎や慢性肝炎患者の血中LTs、TXs濃度が健常人に比べ著しく上昇している、培養細胞系でLTsが低酸素状態で肝障害をひき起こす等の報告がされている。このように、LTs、TXsはもちろん単独でも作用するが、相互に作用して疾患の発症・進展に関与することも多く、これら両メディエーターの産生を抑制する薬剤が渴望されているが、未だ市場に現れてないのが実情である。

【0004】以上のような状況に鑑み、本発明者等は、ロイコトリエン産生抑制作用、トロンボキサン合成阻害作用の2つの作用を兼ね備えている薬剤の探索研究に着手した。その結果、下記に示すクロマン誘導体若しくは

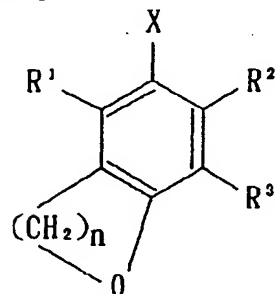
ジヒドロベンゾフラン誘導体がこれら2つの作用を同時にバランスよく持ち、しかも粘膜保護作用を持つことが知られるプロスタグランジンE<sub>2</sub>など、炎症の発生・進展を阻止するアラキドン酸カスケード系代謝物の産生を抑制しないということを見出し、本発明を完成した。

## 【0005】

【発明の構成】本発明化合物は、次の一般式(I)で表されるクロマン誘導体若しくはジヒドロベンゾフラン誘導体及びそれらの薬理学的に許容できる塩である。

## 【0006】

## 【化6】



(I)

【0007】〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一又は相異なる水素原子、水酸基又は式

## 【0008】

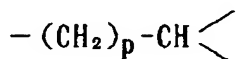
## 【化7】



【0009】〔式中 Aは水素原子又はヘテロアリールアルキル基を意味する。Bは水素原子又はカルボキシ基又は保護されたカルボキシ基を意味する。Yは式

## 【0010】

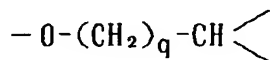
## 【化8】



【0011】〔式中 pは0又は1～6の整数を意味する。〕で示される基、式

## 【0012】

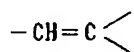
## 【化9】



【0013】〔式中 qは0又は1～6の整数を意味する。〕で示される基、又は式

## 【0014】

## 【化10】



【0015】で示される基を意味する。〕で示される基を意味する。Xは水酸基又は保護された水酸基を意味する。nは2又は3の整数を意味する。〕

一般式(I)において、Xにみられる保護された水酸基

として例を挙げると、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基(アミル基)、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、イソヘキシル基、2-メチルペンチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などで保護された基、即ちアルコキシ基である場合、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、ピバロイル基、ニコチノイル基などのアシル基で保護された基、即ちエステルを形成している場合などを挙げることができるが、要するに、生体内で何らかの手段で分解されて水酸基となり得るものであればよい。

【0016】Aの定義にみられるヘテロアリールアルキル基においてヘテロアリールとは、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1～2個含む5～6員環を意味し、例を挙げればピリジル、イミダゾリル、フリル、チエニル、ピラジルなどを挙げることができる。また、この場合のアルキル基、即ちアルキレン鎖の炭素数は1～10であり、好ましくは2～8、更に好ましくは4～6である。

【0017】Bの定義にみられる「保護されたカルボキシ基」において保護基とは、メチル、エチル、t-ブチルなどの低級アルキル基；p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルなどの置換基を有していても良いフェニル基で置換された低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基；ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基；パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；カルボキシメチル、2-カルボキシエチル等のカルボキシ低級アルキル基；3-フタリジル等の複素環基；4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチル、4-[N-(t-ブトキシカルボニル)グリシルオキシ]ベンゾイルオキシメチル等の置換基を有していても良いベンゾイルオキシ低級アルキル基；(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル等の(置換ジオキソレン)低級アルキル基；1-シクロヘキシルアセチルオキシエチル等のシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル等のシ

クロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基などが挙げられる。更に、種々の酸アミドとなっても良い。要するに、生体内で何らかの手段で分解されて、カルボン酸となり得る保護基であればいかなる基でも良い。

【0018】pは0又は1～6の整数を意味する。qは0又は1～6の整数を意味する。nは2又は3の整数を意味する。

【0019】薬理学的に許容できる塩とは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、又は例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

【0020】更に化合物によっては、Na、K、Ca、Mgなどの金属塩をとることがあり、本発明の薬理学的に許容できる塩に包含される。また、本発明化合物は、例えばその化学構造から明らかな如く、幾何異性体（シス体、トランス体）が存在しうるが、いかなる異性体も本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

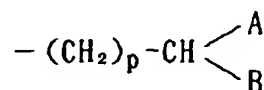
【0021】以下に本発明化合物の代表的な製造方法を掲げる。

#### 製造方法1

一般式(1)において、R<sup>1</sup>が式

【0022】

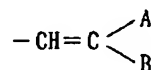
【化11】



【0023】(式中 A, B, pは前記の意味を有する)で示される基であり、R<sup>2</sup>が式

【0024】

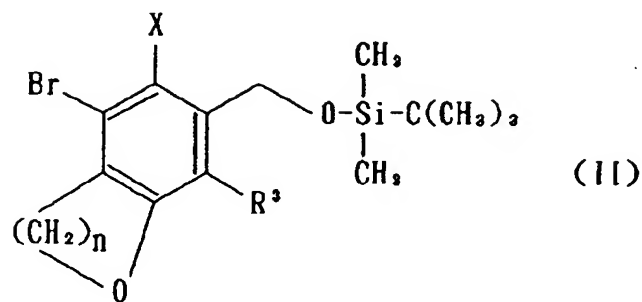
【化12】



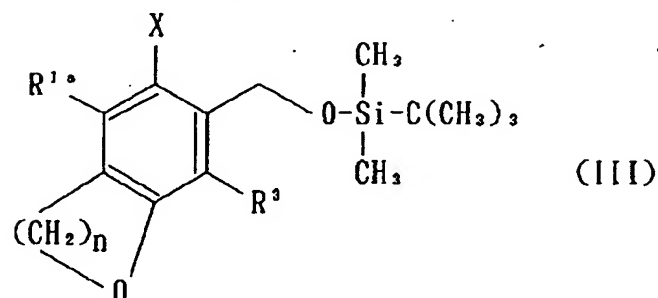
【0025】(式中 A, Bは前記の意味を有する)で示される基である時、以下の方法で製造することができる。

【0026】

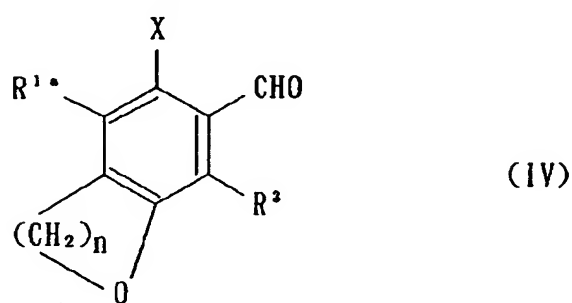
【化13】



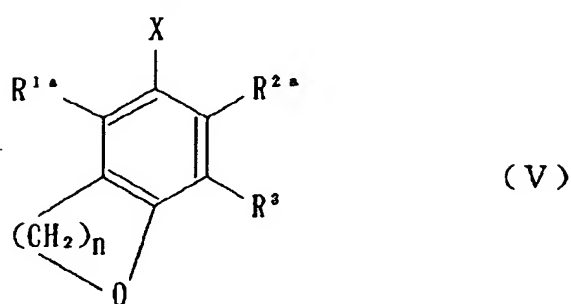
(第1工程) ↓



(第2工程) ↓



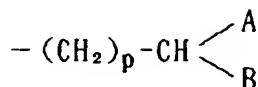
(第3工程) ↓



【0027】〔一連の式中、 $R^3$ ,  $X$ ,  $n$ は前記の意味を有する。 $R^{1*}$ は式

【0028】

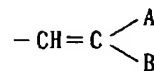
【化14】



【0029】(式中  $A$ ,  $B$ ,  $p$ は前記の意味を有する)で示される基を意味する。 $R^{2*}$ は式

【0030】

【化15】

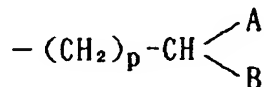


【0031】(式中  $A$ ,  $B$ は前記の意味を有する)で示される基を意味する。)即ち、第1工程で化合物(II)に通常の方法で付加反応、アセチル化、接触還元などを行い  
50 化合物(III)を得、得られた化合物(III)を第2工程で

脱tert-ブチルジメチルシリル化、次いでMnO<sub>2</sub>酸化することによって化合物(IV)を得、更にウィティッヒーホーナー反応を行って、目的化合物である一般式(V)で示される物質を得る方法である。尚、上記一連の式ではR'が式

【0032】

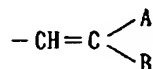
【化16】



【0033】(式中 A, B, pは前記の意味を有する)で示される基であり、R<sup>2</sup>が式

【0034】

【化17】



【0035】(式中 A, Bは前記の意味を有する)で示される基の場合を示したが、実際にはその他の位置に上記置換基が結合している場合も、上記の方法に準じて製造 20

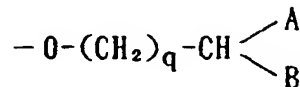
することができる。

【0036】製造方法2

一般式(1)において、R'が式

【0037】

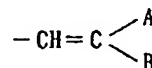
【化18】



10 【0038】(式中 A, B, qは前記の意味を有する)で示される基であり、R<sup>2</sup>が式

【0039】

【化19】

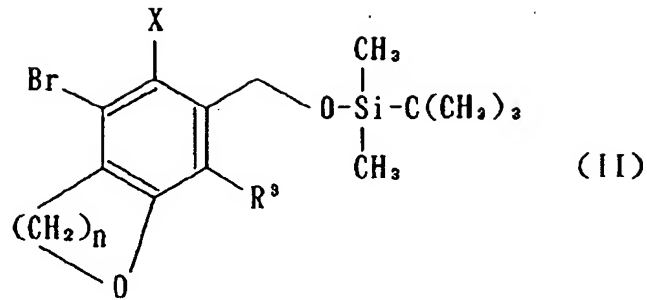


【0040】(式中 A, Bは前記の意味を有する)で示される基である時、以下の方法で製造することができる。

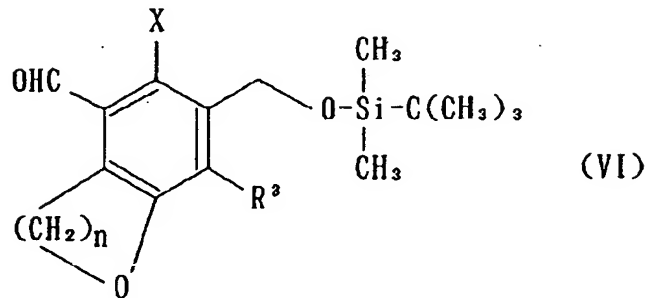
【0041】

【化20】

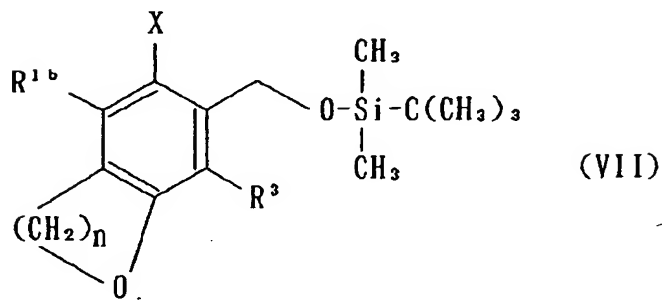
11



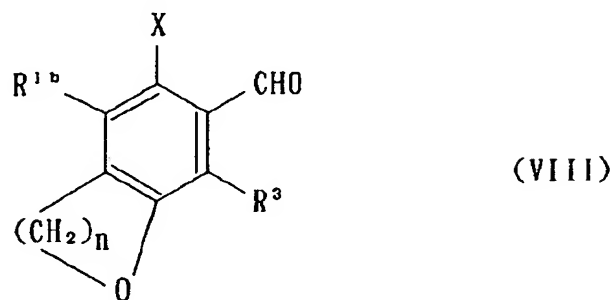
(第 1 工程) ↓



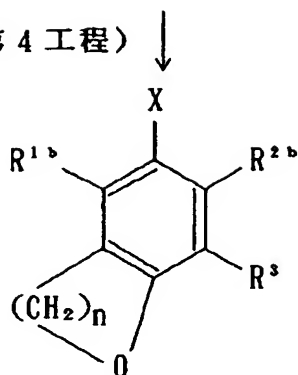
(第 2 工程) ↓



(第 3 工程) ↓



(第4工程)

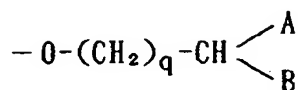


(IX)

【0043】〔一連の式中、 $R^3$ ,  $X$ ,  $n$ は前記の意味を有する。 $R^{1b}$  は式

【0044】

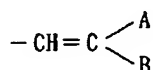
【化22】



【0045】(式中  $A$ ,  $B$ ,  $q$ は前記の意味を有する) で示される基であり、 $R^{2b}$  は式

【0046】

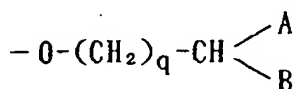
【化23】



【0047】(式中  $A$ ,  $B$ は前記の意味を有する) で示される基を意味する。) 即ち、第1工程において通常の方法で化合物(II)をホルミル化し、得られた化合物(VI)に第2工程においてバイヤー・ビリガー反応、ホルメートの加水分解、次いでアルキル化反応を行うことにより化合物(VII)を得、更に第3工程で脱tert-ブチルジメチルシリル化、酸化を行い化合物(VIII)を得、第4工程でウィティッヒ・ホーナー反応又はウィティッヒ反応を行うことにより、目的化合物(IX)を得る方法である。尚、上記一連の式では、 $R^1$  が式

【0048】

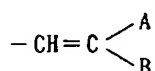
【化24】



【0049】(式中  $A$ ,  $B$ ,  $q$ は前記の意味を有する) で示される基であり、 $R^2$  が式

【0050】

【化25】



【0051】(式中  $A$ ,  $B$ は前記の意味を有する) で示される基である時の製造方法を示したが、その他の位置に上記置換基が結合している場合も、上記の方法に準じて

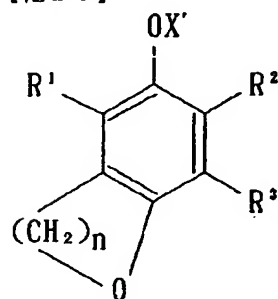
製造することができる。

【0052】製造方法3

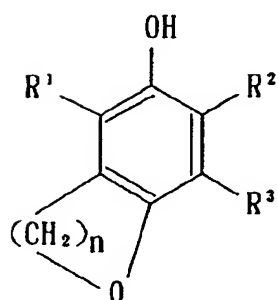
一般式(1)において、 $X$ が水酸基であるものは以下の方法で脱保護して得ることができる。

【0053】

【化26】



(X)



(XI)

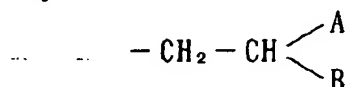
40 【0054】(一連の式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $n$ は前記の意味を有する。 $X'$ は水酸基の保護基を意味する。) 即ち、通常用いられる方法で化合物(X)の保護基を除いて目的化合物(XI)を得る方法である。

【0055】製造方法4

一般式(1)において、 $R^2$  が式

【0056】

【化27】

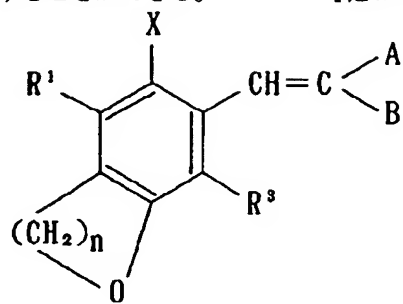


50

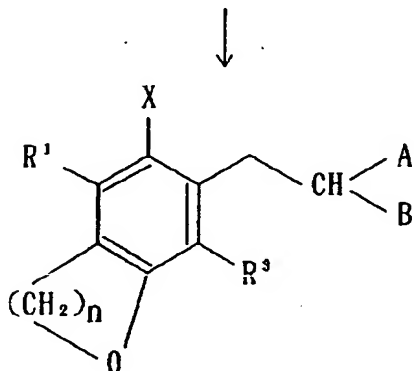


【0057】（式中 A, Bは前記の意味を有する）で示される基の時、以下の方法でも製造することができる。

【0058】  
【化28】



(XII)



(XIII)

【0059】（一連の式中、 $R^1$ ,  $R^3$ , A, B, n, X は前記の意味を有する。）

即ち、通常の方法で化合物(XII) に接触水素添加を行い、目的化合物(XIII)を得る方法である。

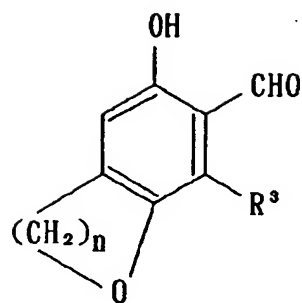
【0060】出発物質の製造方法

上述した製造方法の出発物質の代表的製造方法を以下に

示す。製造方法1及び2の出発物質となった一般式(II)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。

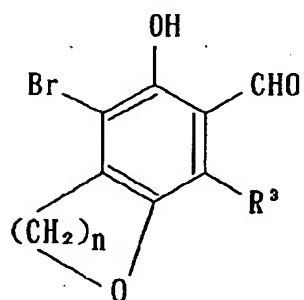
【0061】

【化29】



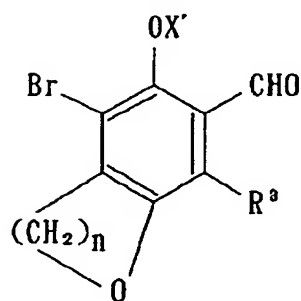
(XIV)

(第 1 工程) ↓



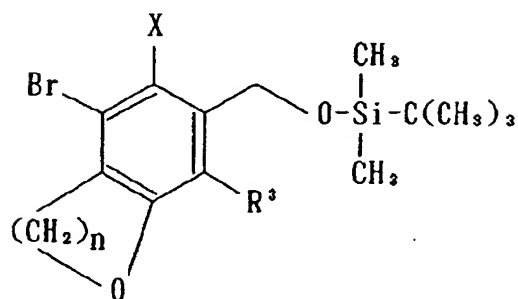
(XV)

(第 2 工程) ↓



(XVI)

(第 3 工程) ↓



(II)

【0062】(一連の式中、 $R^3$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $n$  は前記の意味を有する。)

即ち、第1工程で通常の方法で化合物(XIV)をブロム化して化合物(XV)を得、第2工程で通常の方法により化合物(XV)の水酸基を保護して化合物(XVI)を得、第3工程で通常の方法により化合物(XVI)の還元を行い、次いでtert-ブチルジメチルシリル化を行って化合物(II)を得る方法である。

【0063】tert-ブチルジメチルシリル化において、

好ましい反応溶媒としてはN, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。好ましい反応温度は約0℃から25℃である。水酸基に保護基を結合する反応は、通常行われるあらゆる方法が行い得るが、水素化ナトリウム存在下クロロメチルメチルエーテルと反応させるなどの方法が好ましい。この場合、反応溶媒はN, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。また、反応温度は約0℃から10℃が好ましい。

【0064】第3工程の還元は通常行われるあらゆる方

法で行うことができるが、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム還元を挙げることができる。この場合、反応溶媒はエタノールなどが好ましい。また、反応は室温で十分進行しうる。また、還元して得られた化合物をN, N-ジメチルホルムアミドなどに溶解させ、tert-ブチルジメチルシリルクロライドと反応させることにより、目的とする原料化合物(II)を得ることができる。尚、ブロム基、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル基が上記の位置とは異なる化合物も、上記の方法に準じて製造することができる。

#### 【0065】

【発明の効果】次に本発明化合物の効果の詳細のために実験例を掲げる。

#### 実験例

ラット腹腔浸潤細胞からのロイコトリエン $B_4$  (LTB $_4$ )、トロンボキサン $B_2$  (Tx B $_2$ )産生抑制作用

＜実験方法＞体重 150～200g のフィッシャー系雄性ラットの腹腔内に6% w/vグリコーゲン(Type II from Oyster, Sigma)生理食塩水溶液を10ml注入する。20～24時間後、このラットより腹腔浸出細胞を回収し、洗浄後ハ

シクの平衡塩溶液(HBSS)に $5 \times 10^6$ /mlの濃度で懸濁する。所定の濃度に希釈した被験薬を $10 \mu\text{l/well}$ で分注しておいた96穴カルチャープレート(Costar (登録商標))中にこの細胞懸濁液を $100 \mu\text{l/well}$ 分注する。このプレートを5分間37℃でインキュベートした後、A-23187 (カルシウムイオノフォア, CALBIOCHEM (登録商標))を最終 $2 \mu\text{g/ml}$ となるように添加する。更に10分間37℃で反応させた後、プレートを氷上に移し、BW755C溶液を最終 $100 \mu\text{M}$ となるように加える。このプレートを $15000\text{rpm} \times 10$ 分間遠心分離させた後、上清を回収し、上清中のLTB $_4$ 、Tx B $_2$ をケイマン社製EIAキットを用いた酵素免疫測定法にて測定した。

【0066】＜結果＞各化合物(後述の実施例における実施例No. で示した)のロイコトリエン $B_4$ 、トロンボキサン $B_2$ の産生抑制作用をIC $_{50}$ で次の表1に示した。

#### 【0067】

【表1】

被験化合物の番号 (実施例番号)	ラット腹腔グリコーゲン浸潤細胞 IC $_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	
	LTB $_4$	Tx B $_2$
3	9.37	0.46
23	18.54	0.65
24	28.72	0.2
25	14.43	0.40
30	1.54	0.40
34	0.61	0.21
39	85.3	3.23
43	38.5	2.68

【0068】上記薬理実験例から本発明化合物はロイコトリエン(LTs)産生抑制作用及びトロンボキサン(Txs)合成阻害作用のいずれの作用をも有するということが明らかである。よって本発明化合物は、LTs産生抑制作用又はTx s合成阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤として有効である。

【0069】これらの作用が有効な疾患の例を挙げれば、喘息、各種肝疾患(慢性肝炎、急性肝炎、薬物中毒性肝障害、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、黄疸、肝硬変など)、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症など)、虚血性脳疾患(脳塞栓症、脳血栓症など)、各種腎疾患(腎不全、ネフローゼ、腎炎など)が挙げられる。更に本発明化合物は安全性が高く、この意味でも本

発明の価値は高い。

【0070】本発明化合物をこれらの疾患の治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、吸入剤として投与する。投与量は症状の程度、年齢、疾患の種類などにより著しく異なるが、通常成人1日当たり約0.1mg～1,000mg、好ましくは約1mg～500mgを1日1～数回にわけて投与する。注射の場合は、通常 $1 \mu\text{g/kg} \sim 3,000 \mu\text{g/kg}$ であり、好ましくは約 $3 \mu\text{g/kg} \sim 1,000 \mu\text{g/kg}$ である。

【0071】製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。即ち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法によ

り錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0072】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差支えない。注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

#### 【0073】

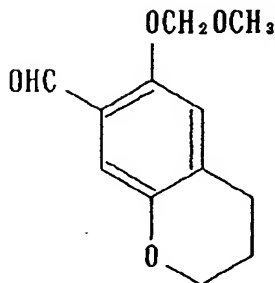
【実施例】次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらのみに限定されることがないことはいうまでもない。また、本発明の目的物質を製造する際に用いられる原料化合物の製造例も以下に示した。尚、例中のMeはメチル基、Etはエチル基を示す。

#### 【0074】製造例1

3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-2H-1-ベンゾピラン-7-カルバルデヒド

#### 【0075】

#### 【化30】



【0076】3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン-7-カルバルデヒド12.7gをN, N-ジメチルホルムアミド 100mlに溶かし、0℃に冷却した。60%水素化ナトリウム 4.0gを10℃以下で加えた。続けてクロロメチルメチルエーテル 6.9gを加え30分間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製すると、標記化合物 1.9gが黄色油状物と

して得られた。

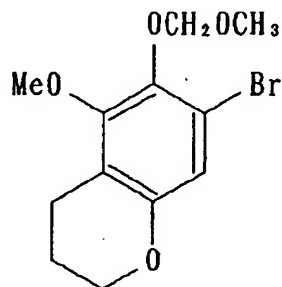
【0077】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 2.00 (tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.83 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.16 (t, J=6.0Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 10.38 (s, 1H)

#### 製造例2

7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-5-メトキシ-6-(メトキシメトキシ)-2H-1-ベンゾピラン

#### 【0078】

#### 【化31】



- 20 【0079】(1) 7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-2H-1-ベンゾピラン-5-カルバルデヒド1.37gをジクロロメタン50mlに溶かし、80% m-クロロ過安息香酸1.28gを少量ずつ加えた。反応液は穏やかに発熱還流した。そのまま加熱して30分間還流した。反応液を氷冷し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液30mlを加えた。析出する不溶物を濾去し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
- 30 (2) 得られた残渣 1.3gをエタノール30mlに溶かし、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、30分間還流した。反応液を冷却し、2N塩酸でpHを5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。
- (3) 得られた残渣 1.2gをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶かし、0℃に冷却した。60%水素化ナトリウム360mgを、10℃以下で加えた。室温で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル1.29gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製すると、標記化合物 1.1gが淡黄色油状物として得られた。
- 40 【0080】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 1.94 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.09 (t, J=7.0Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.80 (s, 1H)

#### 実施例1

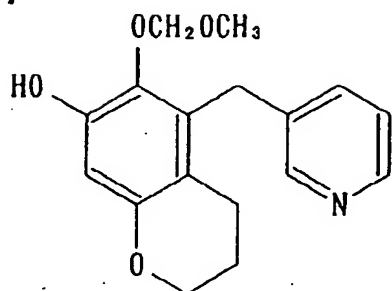
3, 4-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-6-(メトキシメ

23

トキシ) - 5 - (3-ピリジルメチル) - 2H-1-ベンゾピラン

【0081】

【化32】

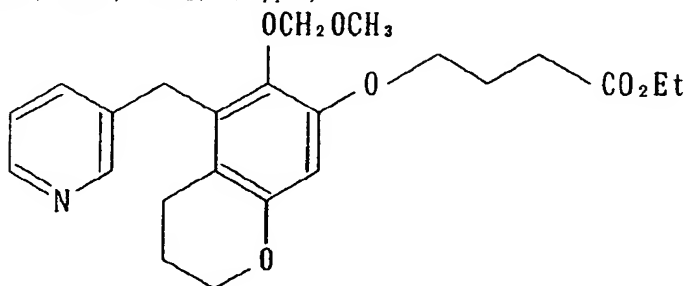


【0082】(1) 5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-7-(フェニルメトキシ)-2H-1-ベンゾピラン 1.3g を無水テトラヒドロフラン 30ml に溶かし、窒素気流下 -70℃ に冷却した。これに 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 2.7ml を -65℃ 以下で加え、その温度で 30 分間攪拌した。この中に、3-ピリジンカルボキシアルデヒド 470mg を一気に加えた。ゆっくりと室温に戻し、50ml の水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

(2) (1) で得られた残渣 2.0g をピリジン 5ml に溶かし、無水酢酸 5ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。

(3) (2) で得られた残渣 2g をエタノール 200ml に溶かし、10% パラジウム炭素 (50% 含水量) 1.3g を加え、6 時間常温常圧で水素添加を行った。パラジウム炭素をセライトを用いて濾去した後、溶媒を減圧下留去した。析出した結晶をイソプロピルエーテル-エタノール (5%) 混合溶液で洗浄すると、標記化合物 800mg が白色結晶として得られた。

【0083】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ;



【0088】製造例 2 の (3) と同様の方法で、実施例 1 で得られた 3, 4-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピランを 4-ブロモ酪酸エチルと反応させることにより標記化合物を得た。

【0089】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ;

1.25 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.89 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.13 (t

24

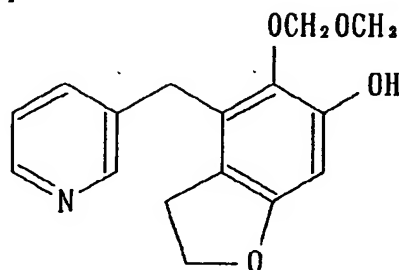
1.94 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.51 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.18 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.34 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.41 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.5Hz, 1H)

実施例 2

2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5-(メトキシメトキシ)-4-(3-ピリジルメチル)ベンゾフラン

【0084】

10 【化33】



【0085】4-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-(フェニルメトキシ)ベンゾフランから、実施例 1 と同様の方法により標記化合物を白色結晶として得た。

【0086】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm ; 2.98 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.53 (t, J=8.5Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.19 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.41 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.44 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.5Hz, 1H)

実施例 3

4-{[3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]オキシ}酪酸エチル

【0087】

【化34】

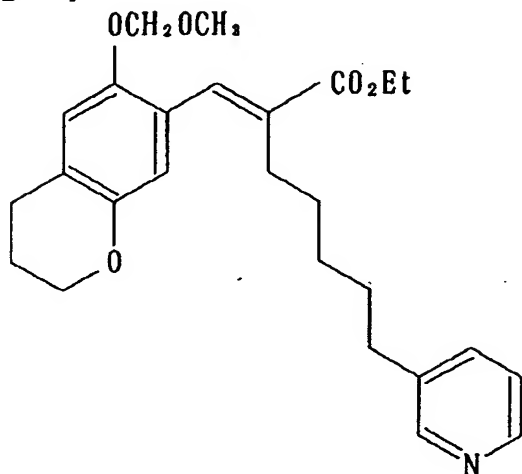
t, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.97 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.03 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.13 (q, J=7.0Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.15 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.41 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.39 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.5Hz, 1H)

実施例 4

(E)-3-{[3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメト

25

キシ) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 7 - イル] - 2 -  
 [5 - (3 - ピリジル) ペンチル] アクリル酸エチル  
 【0090】  
 【化35】



【0091】60%水素化ナトリウム 340mgをN, N - ジ  
 メチルホルムアミド20mlに懸濁させた中に、2 - ジエチ  
 ルホスホノ - 7 - (3 - ピリジル) ヘプタン酸エチル  
 (ウィティッヒーホーナー試薬) 3.4gを室温下滴下し、  
 20分間攪拌した。得られた透明溶液に製造例1で得られ  
 た3, 4 - ジヒドロ - 6 - (メトキシメトキシ) - 2H -  
 - 1 - ベンゾピラン - 7 - カルバルデヒド 1.9gのN,  
 N - ジメチルホルムアミド5ml溶液を滴下した後、室温  
 で2時間攪拌した。反応液を氷水 300mlに加え、酢酸エ  
 チルで2回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し  
 た。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (50%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標題化合物  
 900mgを褐色油状物として得た。

【0092】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ;  
 1.33 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.51  
 ~1.61 (m, 4H), 1.98 (tt,  $J=6.0, 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.46 (t,  $J=7.5$   
 Hz, 2H), 2.58 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.4  
 6 (s, 3H), 4.13 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.26 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 5.  
 10 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.19 (dd,  $J=5.5, 8.0$   
 Hz, 1H), 7.47 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (s, 1H), 8.41  
 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (dd,  $J=1.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H)

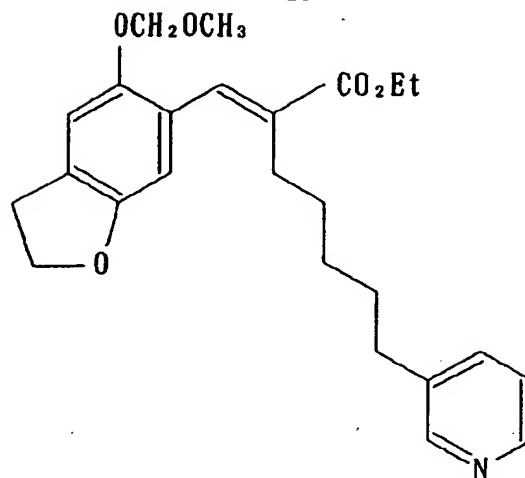
#### 実施例5

(E) - 3 - [2, 3 - ジヒドロ - 5 - (メトキシメト  
 キシ) - 6 - ベンゾフラン] - 2 - [5 - (3 - ピリ  
 ジル) ペンチル] アクリル酸エチル

【0093】

【化36】

26



【0094】2, 3 - ジヒドロ - 5 - (メトキシメトキシ)  
 - ベンゾフラン - 6 - カルバルデヒドから、実施例  
 4と同様の方法により標題化合物を得た。

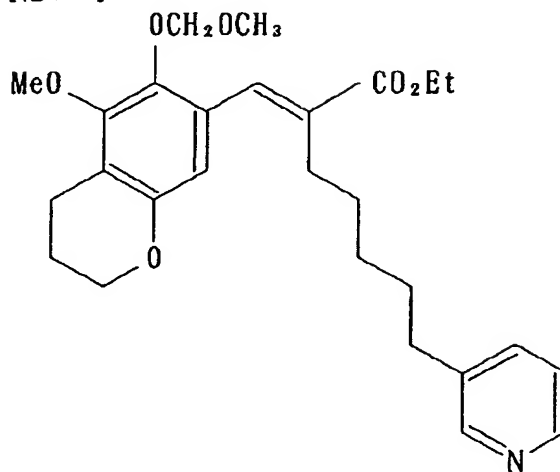
【0095】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ;  
 1.33 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.35~1.43 (m, 2H), 1.50~1.63  
 (m, 4H), 1.70~1.80 (m, 2H), 2.46 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.56  
 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.21 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.48 (s, 3H), 4.2  
 5 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.54 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 5.08 (s, 2H), 6.  
 68 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.18 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46  
 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1  
 H), 8.41 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例6

(E) - 3 - [3, 4 - ジヒドロ - 5 - メトキシ - 6 -  
 (メトキシメトキシ) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 7 -  
 イル] - 2 - [5 - (3 - ピリジル) ペンチル] アクリ  
 ル酸エチル

【0096】

【化37】



【0097】実施例4と同様の方法により標題化合物を  
 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.31 (t,  $J=7.0\text{H}$   
 z, 3H), 1.40 (tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.53~1.65 (m, 4H),

27

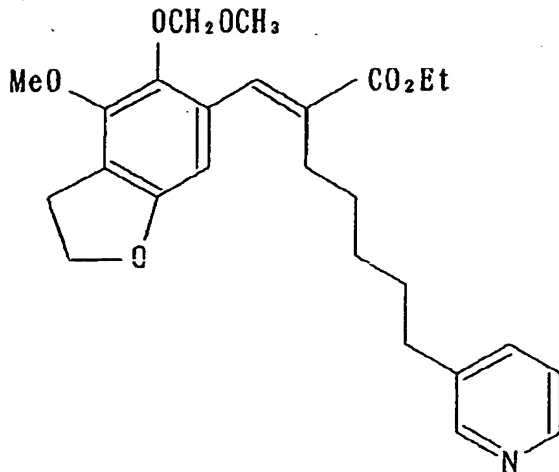
1. 96 (tt, J=7. 0, 7. 0Hz, 2H), 2. 46 (t, J=7. 5Hz, 2H), 2. 58 (t, J=7. 5Hz, 2H), 2. 73 (t, J=7. 0Hz, 2H), 3. 55 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 4. 10 (t, J=7. 0Hz, 2H), 4. 24 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 98 (s, 2H), 6. 53 (s, 1H), 7. 18 (dd, J=5. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 46 (dt, J=1. 5, 8. 0Hz, 1H), 8. 40~8. 43 (m, 2H)

## 実施例 7

(E) - 3 - [ 2, 3 - ジヒドロ - 4 - メトキシ - 5 - (メトキシメトキシ) - 6 - ベンゾフラニル ] - 2 - [ 5 - (3 - ピリジル) ペンチル ] アクリル酸エチル

【 0 0 9 8 】

【 化 3 8 】



【 0 0 9 9 】 実施例 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1. 33 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 36~1. 41 (m, 2H), 2. 26~1. 62 (m, 4H), 2. 45 (t, J=7. 5Hz, 2H), 2. 56 (t, J=7. 5Hz, 2H), 3. 29 (t, J=8. 5Hz, 2H), 3. 54 (s, 3H), 3. 89 (s, 3H), 4. 24 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 56 (t, J=8. 5Hz, 2H), 4. 96 (s, 2H), 6. 43 (s, 1H), 7. 20 (dd, J=5. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 46 (dt, J=1. 5, 8. 0Hz, 1H), 7. 77 (s, 1H), 8. 41 (d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 44 (dd, J=1. 5, 5. 0Hz, 1H)

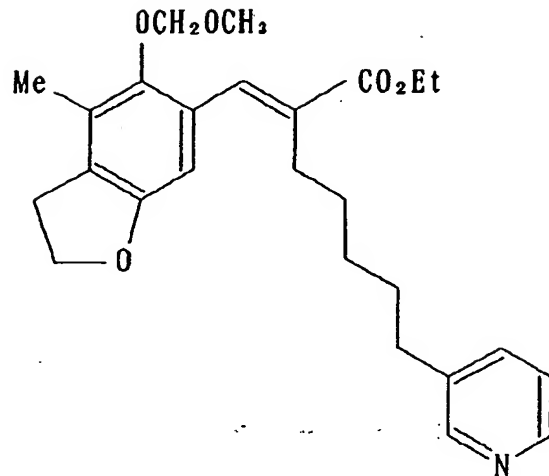
## 実施例 8

(E) - 3 - [ 2, 3 - ジヒドロ - 5 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチル - 6 - ベンゾフラニル ] - 2 - [ 5 - (3 - ピリジル) ペンチル ] アクリル酸エチル

【 0 1 0 0 】

【 化 3 9 】

28



10

【 0 1 0 1 】 実施例 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1. 32 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 33~1. 60 (m, 6H), 2. 21 (s, 3H), 2. 46 (t, J=7. 0Hz, 2H), 2. 57 (t, J=7. 0Hz, 2H), 3. 13 (t, J=8. 5Hz, 2H), 3. 59 (s, 3H), 4. 25 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 59 (t, J=8. 5Hz, 2H), 4. 84 (s, 2H), 6. 54 (s, 1H), 7. 19 (dd, J=5. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 46 (dt, J=1. 5, 8. 0Hz, 1H), 7. 75 (s, 1H), 8. 40 (d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 41 (dd, J=1. 5, 5. 0Hz, 1H)

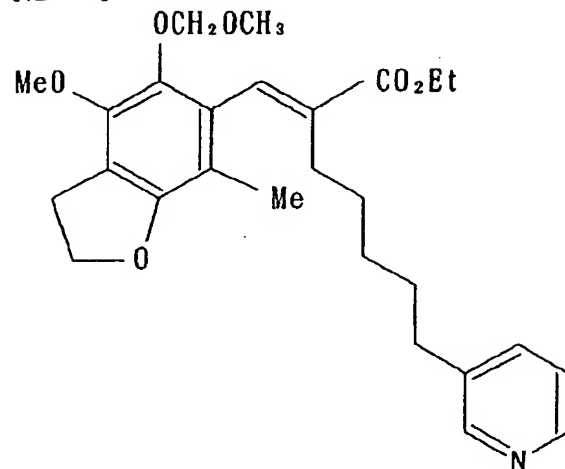
20

## 実施例 9

(E) - 3 - [ 2, 3 - ジヒドロ - 4 - メトキシ - 5 - (メトキシメトキシ) - 7 - メチル - 6 - ベンゾフラニル ] - 2 - [ 5 - (3 - ピリジル) ペンチル ] アクリル酸エチル

【 0 1 0 2 】

【 化 4 0 】



30

40

【 0 1 0 3 】 実施例 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1. 24 (tt, J=7. 5, 7. 5Hz, 2H), 1. 32 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 41 (tt, J=7. 5, 7. 5Hz, 2H), 1. 47 (tt, J=7. 5, 7. 5Hz, 2H), 1. 98 (s, 3H), 2. 18 (t, J=7. 5Hz, 2H), 2. 48 (t, J=7. 5Hz, 2H), 3. 27 (t, J=8. 5Hz, 2H)

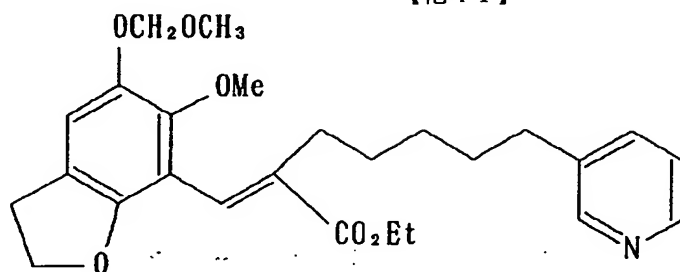
50

29

30

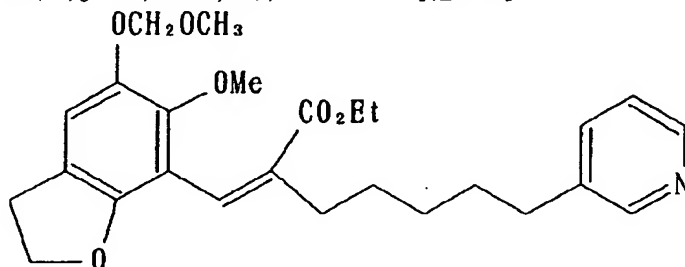
H), 3.48(s, 1H), 3.82(s, 3H), 4.25(q, J=7.5Hz, 2H), 4.55(t, J=8.5Hz, 2H), 4.88(s, 2H), 7.16(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.40(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 8.35(d, J=1.5Hz, 1H), 8.41(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H)

実施例 10



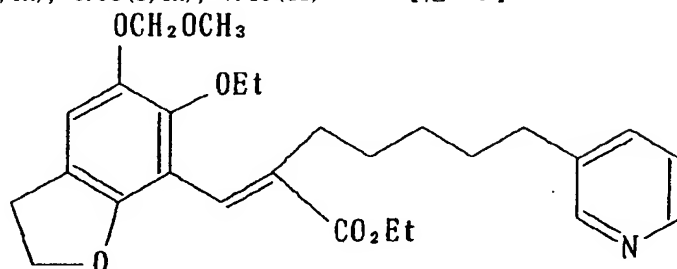
【0105】実施例4と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.25~1.37(m, 5H), 1.48(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.53(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.31(t, J=7.5Hz, 2H), 2.53(t, J=7.5Hz, 2H), 3.15(t, J=8.5Hz, 2H), 3.53(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.25(q, J=7Hz, 2H), 4.51(t, J=8.5Hz, 2H), 5.11(s, 2H), 7.00(s, 1H), 7.18(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.41(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.4



【0107】実施例4と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.09(t, J=7.0Hz, 3H), 1.42(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.57(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.66(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.46(t, J=7.0Hz, 2H), 2.61(t, J=7.0Hz, 2H), 3.13(t, J=8.5Hz, 2H), 3.53(s, 3H), 3.71(s, 3H), 4.13(q, J=7.0Hz, 2H), 4.51(t, J=8.5Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.19(dd,



【0109】実施例4と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.24~1.38(m, 8H), 1.40~1.58(m, 4H), 2.31(t, J=7.5Hz, 2H), 2.53(t, J=7.5Hz, 2H), 3.15(t, J=8.5Hz, 2H), 3.53(s, 3H), 3.94(q,

(E)-3-[2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0104】

【化41】

4(s, 1H), 8.38(d, J=1.5Hz, 1H), 8.41(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H)

実施例 11

(Z)-3-[2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0106】

【化42】

J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.49(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.43(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.44(d, J=1.5Hz, 1H)

実施例 12

(E)-3-[6-エトキシ-2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0108】

【化43】

J=7.0Hz, 2H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 4.50(t, J=8.5Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 7.00(s, 1H), 7.18(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.43(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 8.38~8.45(m, 2H)

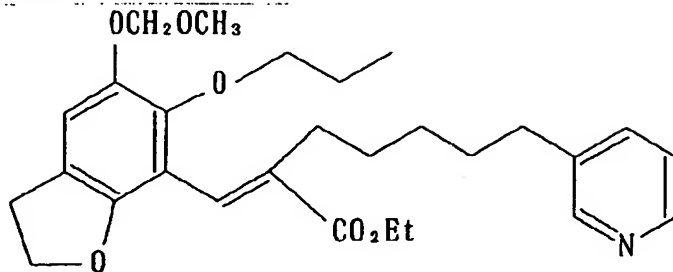
実施例 13



31

(E)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-プロポキシ-7-ベンゾフラン]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0110】  
【化44】



【0111】実施例4と同様の方法により標題化合物を得た。

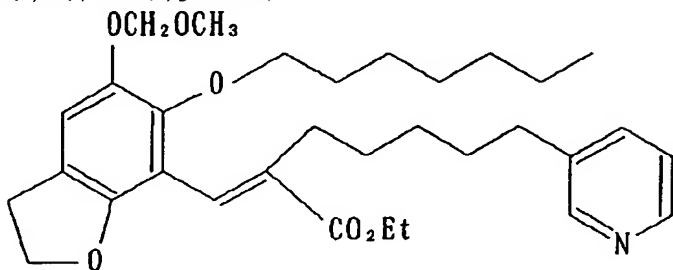
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.98(t, J=7.0Hz, 3H), 1.24~1.34(m, 5H), 1.43~1.58(m, 4H), 1.70(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.31(t, J=7.0Hz, 2H), 2.53(t, J=7.0Hz, 2H), 3.15(t, J=8.5Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.83(t, J=7.5Hz, 2H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 4.50(t, J=8.5Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 6.99(s, 1H), 7.18(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.43(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 8.38(d, J=1.5Hz, 1

H), .8.41(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H)

実施例14

(E)-3-[6-ヘプチルオキシ-2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラン]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0112】  
【化45】



【0113】実施例4と同様の方法により標題化合物を得た。

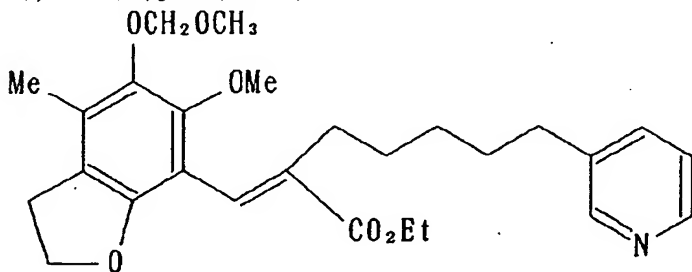
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.86(t, J=7.0Hz, 3H), 1.25~1.58(m, 17H), 1.60~1.70(m, 2H), 2.30(t, J=7.5Hz, 2H), 2.50(t, J=7.5Hz, 2H), 3.14(t, J=8.5Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.85(t, J=7.0Hz, 2H), 4.24(q, J=7.0Hz, 2H), 4.51(t, J=8.5Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 6.99(s, 1H), 7.18(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.42(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 8.38(d, J=1.5Hz, 1H), 8.41(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1

H)

30 実施例15

(E)-3-[2,3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-4-メチル-7-ベンゾフラン]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0114】  
【化46】



【0115】実施例4と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.19~1.27(m, 2H), 1.31(t, J=8Hz, 3H), 1.42~1.60(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.30(t, J=7.5Hz, 2H), 2.54(t, J=7.5Hz, 2H), 3.08

(t, J=8.5Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.70(s, 3H), 4.24(q, J=7.5Hz, 2H), 4.51(t, J=8.5Hz, 2H), 5.00(s, 2H), 7.17(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.43(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 8.39(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.41(d, J=1.5Hz, 1H)

50 実施例16

33

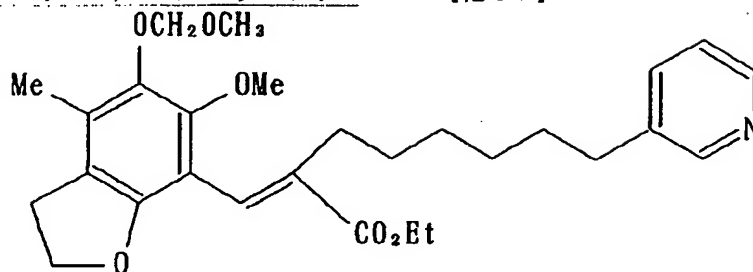
34

(E) - 3 - [ 2, 3 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 -  
(メトキシメトキシ) - 4 - メチル - 7 - ベンゾフラン  
ル ] - 2 - [ 6 - ( 3 - ピリジル ) ヘキシル ] アクリル

酸エチル

【 0 1 1 6 】

【 化 4 7 】



【 0 1 1 7 】 2, 3 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - 5 -  
(メトキシメトキシ) - 4 - メチル - ベンゾフラン - 7  
- カルバルデヒドと 2 - ジエチルホスホノ - 8 - ( 3 -  
ピリジル ) オクチル酸エチルとを実施例 4 の方法に従い  
反応させることにより、標題化合物を得た。

【 0 1 1 8 】  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ;  
1. 23~1. 29 (m, 4H), 1. 33 (t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 37~1. 48  
(m, 2H), 1. 49~1. 58 (m, 2H), 2. 23 (s, 3H), 2. 29 (t, J=7. 0H  
z, 2H), 2. 55 (t, J=7. 0Hz, 2H), 3. 09 (t, J=8. 5Hz, 2H), 3. 60 20

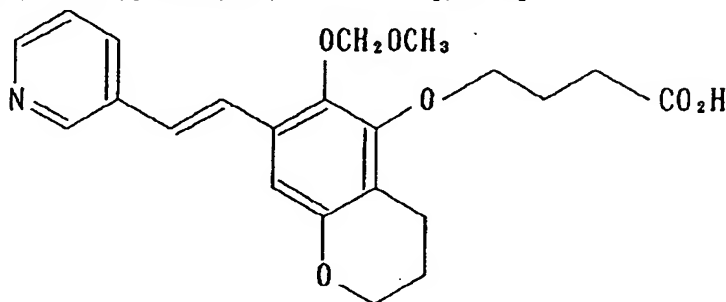
(s, 3H), 3. 71 (s, 3H), 4. 24 (q, J=7. 0Hz, 2H), 4. 54 (t, J=8.  
5Hz, 2H), 5. 02 (s, 2H), 7. 18 (dd, J=5. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 43  
(s, 1H), 7. 45 (dt, J=1. 5, 8. 0Hz, 1H), 8. 39~8. 44 (m, 2H)

実施例 1 7

4 - { [ 3, 4 - ジヒドロ - 6 - (メトキシメトキシ)  
- 7 - [ (E) - 2 - ( 3 - ピリジル ) - 1 - ビニル ]  
- 2 H - 1 - ベンゾピラン - 5 - イル ] オキシ } 酪酸

【 0 1 1 9 】

【 化 4 8 】



【 0 1 2 0 】 3 - ピリジルメチルトリフェニルホスホニ  
ウムクロライド塩酸塩 970mg を N, N - ジメチルホルム  
アミド 20ml に懸濁させ、氷冷下 60% 水素化ナトリウム  
1 8 0 mg を加えた。4 - { [ 7 - ホルミル - 3, 4 -  
ジヒドロ - 6 - (メトキシメトキシ) - 2 H - 1 - ベン  
ゾピラン - 5 - イル ] オキシ } 酪酸エチル 4 0 0 mg  
を室温で加え、1 時間半攪拌した。反応混合物に氷水を  
加え、2 N 塩酸で pH 6 にし、酢酸エチルで抽出した。有  
機層を水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧  
下濃縮し、標記化合物 560mg を褐色油状物として得た。

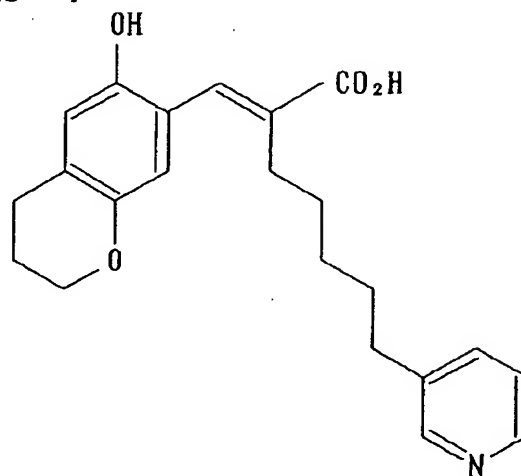
【 0 1 2 1 】  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 40  
1. 93 (tt, J=7. 0, 7. 0Hz, 2H), 2. 05 (t, J=7. 5Hz, 2H), 2. 51  
(t, J=7. 5Hz, 2H), 2. 71 (t, J=7. 0Hz, 2H), 3. 48 (s, 3H), 4. 0  
0 (t, J=7. 5Hz, 2H), 4. 05 (t, J=7. 0Hz, 2H), 4. 96 (s, 2H), 6.  
35 (s, 1H), 6. 55 (d, J=13. 0Hz, 1H), 6. 76 (d, J=13. 0Hz, 1H),  
7. 20 (dd, J=5. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 59 (dt, J=1. 5, 8. 0Hz, 1H),  
8. 38 (dd, J=1. 5, 5. 0Hz, 1H), 8. 44 (d, J=1. 5Hz, 1H)

実施例 1 8

(E) - 3 - ( 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2  
H - 1 - ベンゾピラン - 7 - イル ) - 2 - [ 5 - ( 3 -  
ピリジル ) ペンチル ] アクリル酸

【 0 1 2 2 】

【 化 4 9 】

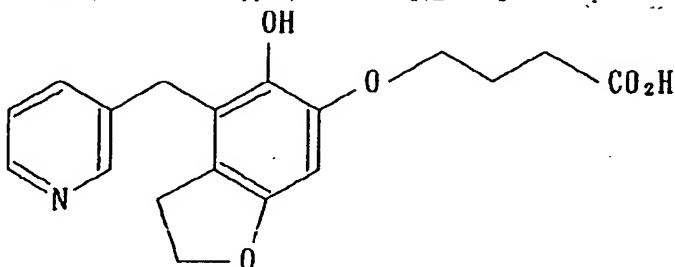


【 0 1 2 3 】 (1) (E) - 3 - ( 3, 4 - ジヒドロ - 6  
- (メトキシメトキシ) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 7  
- イル ) - 2 - [ 5 - ( 3 - ピリジル ) ペンチル ] アク  
リル酸エチル 900mg をエタノール 50ml に溶かし、5 M 水  
酸化ナトリウム水溶液 2ml を加え、1 時間加熱還流し

た。反応混合物を氷冷下 2 M 塩酸で pH 6 にし、酢酸エチルで抽出した。有機層と無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

【0124】(2) (1) で得られた残渣をアセトン 30ml に溶かし、濃塩酸 1.5ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。水 10ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH を 6 にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム-イソプロピルエーテルを加えて結晶化させることにより、標題化合物 360mg

【0125】・ $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ;



【0127】実施例 2 で製造された 2, 3-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5-(メトキシメトキシ)-4-(3-ピリジルメチル)ベンゾフラン 600mg から実施例 3 次いで実施例 1 8 (1) (2) と同様の方法により標題化合物 280mg を白色結晶として得た。

【0128】・融点 ; 134 ~ 136 °C

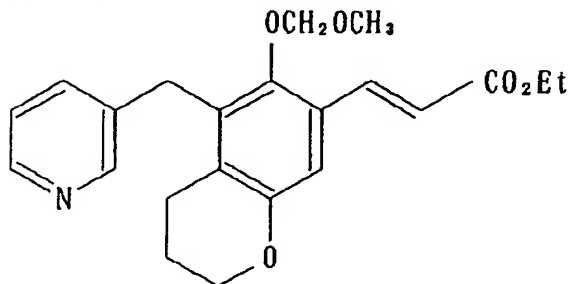
・ $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm ; 1.90 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.42 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.97 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.90 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.40 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.25 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.54 (d, t, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.35 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.5Hz, 1H)

#### 実施例 2 0

(E)-3-[3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]アクリル酸エチル

【0129】

【化 5 1】



【0130】3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-カルバルデヒドとジエチルホスホノ酸エチ

1.39 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.59 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.61 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.95 (tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.48 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.21 (dd, J=5.5, 8.0Hz, 1H), 7.50 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.41 (bs, 2H)

#### 実施例 1 9

4-[2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(3-ピリジルメチル)-ベンゾフラン-6-イル]オキシ

【0126】

【化 5 0】

ルを用いて実施例 4 と同様にウィティッヒーホーナー反応を行うことにより標題化合物を得た。

【0131】・ $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ;

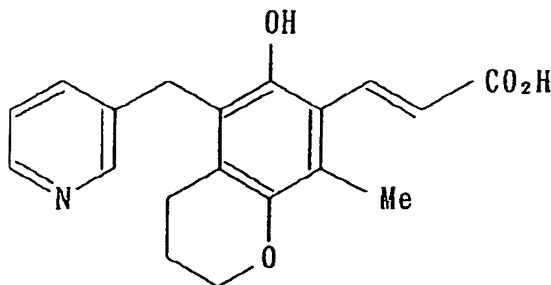
1.32 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.91 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.06 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.23 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.36 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.15 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.35 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=15.0Hz, 1H), 8.39 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.43 (d, J=1.5Hz, 1H)

#### 実施例 2 1

(E)-3-[3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-8-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]アクリル酸

【0132】

【化 5 2】



【0133】3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-8-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-カルバルデヒド 900mg を用いて実施例 2 0 及び実施例 1 8 と同様の方法により標題化合物 1:0g を黄色結晶として得た。

【0134】・融点 ; 198 ~ 200 °C

37

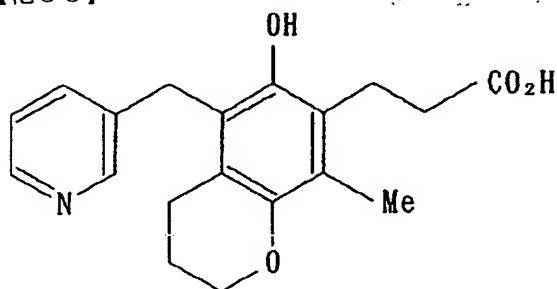
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.80 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.11 (s, 3H), 2.52 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.34 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H)

**実施例 2.2**

3-〔3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-8-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル〕プロピオン酸

【0135】

【化53】



【0136】実施例2.1で得られた化合物 500mgをエタノール 200mlに溶かし、10%パラジウム炭素 (50%含水品) 150mgを加え、2時間常温常圧で水素添加を行った。パラジウム炭素をセライトを用いて濾去した後、溶媒を減圧下留去した。析出した結晶をエタノールで洗浄することにより、標題化合物 200mgを白色結晶として得た。

【0137】・融点; 190~191°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.78 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.02 (s, 3H), 2.35 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.47 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.82 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (s, 2H), 3.96 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.96 (bs, 1H)

【0141】3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメトキシ)-2H-1-ベンゾピラン-7-カルバルデヒド 150mgから実施例1.8及び実施例2.0と同様の方法により標題化合物 130mgを微黄色結晶として得た。

【0142】・融点; 228~230°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.80 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.91 (s, 2H), 6.41 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.96 (bs, 1H)

38

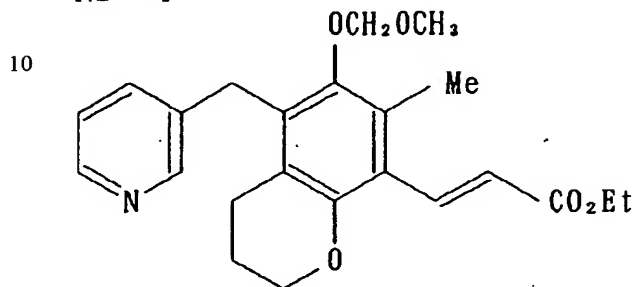
=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H)

**実施例 2.3**

(E)-3-〔3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-7-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-8-イル〕アクリル酸エチル

【0138】

【化54】



【0139】実施例2.0と同様の方法により標題化合物を得た。

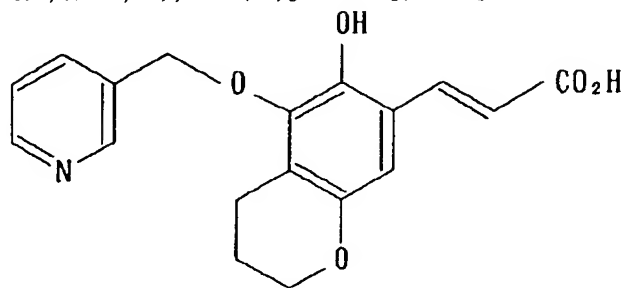
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.32 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.91 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.48 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.24 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.85 (s, 2H), 6.59 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H)

**実施例 2.4**

3-〔3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメトキシ)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル〕アクリル酸

【0140】

【化55】



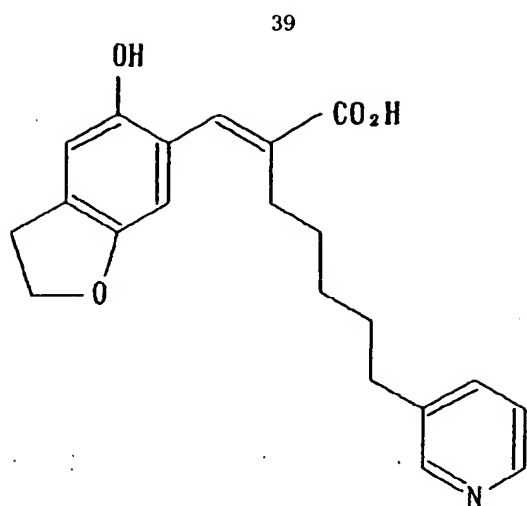
41 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.96 (bs, 1H)

**実施例 2.5**

(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6-ベンゾフラン-2-〔5-(3-ピリジル)ベンチル〕アクリル酸

【0143】

【化56】



【0144】(E)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル 1.0g から、実施例18と同様の方法により標題化合物 270mg を黄色結晶として得た。

【0145】・融点：205～206℃

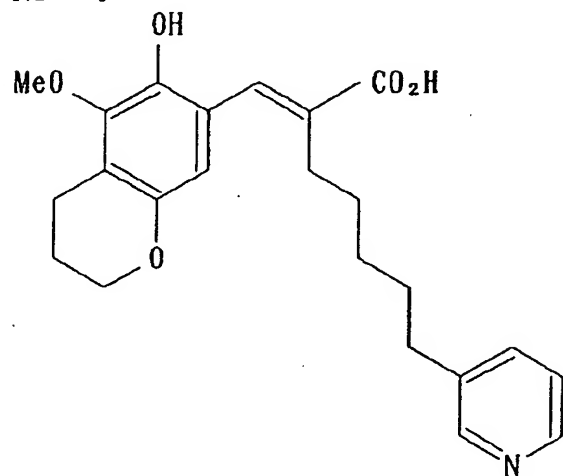
・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.22～1.32 (m, 2H), 1.42～1.58 (m, 4H), 2.34 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.09 (t, J=8.5Hz, 2H), 4.41 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.26 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.56 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.35 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.5Hz, 1H), 9.29 (bs, 1H)

#### 実施例26

(E)-3-(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5-メトキシ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

【0146】

【化57】



【0147】(E)-3-[3,4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-メトキシ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル 420mg から、実施例18と同

様の方法により標題化合物 140mg を黄色結晶として得た。

【0148】・融点：168～170℃

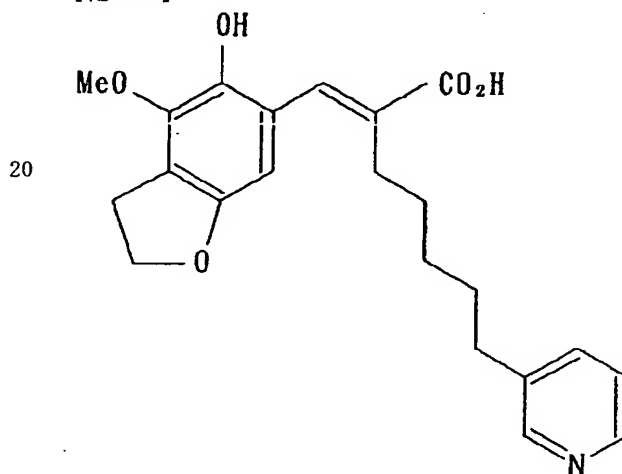
・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.40 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.54～1.65 (m, 4H), 1.96 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.47 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (t, J=7.0Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.20 (dd, J=5.5, 8.0Hz, 1H), 7.49 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.40 (bs, 2H)

#### 10 実施例27

(E)-3-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

【0149】

【化58】



30 【0150】(E)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-4-メトキシ-6-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル 1.0g から、実施例18と同様の方法により標題化合物 230mg を微黄色結晶として得た。

【0151】・融点：157～159℃

・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.26 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.45 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.51 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.27 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.44 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.56 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H)

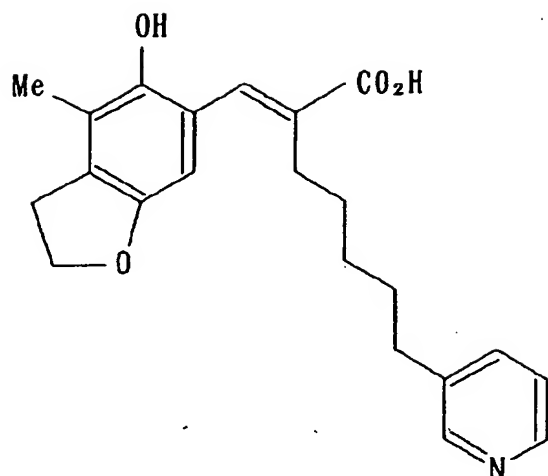
#### 実施例28

(E)-3-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-メチル-6-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

【0152】

【化59】

41



【0153】(E)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-4-メチル-6-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル500mg から、実施例18と同様の方法により標題化合物100mg を褐色油状物として得た。

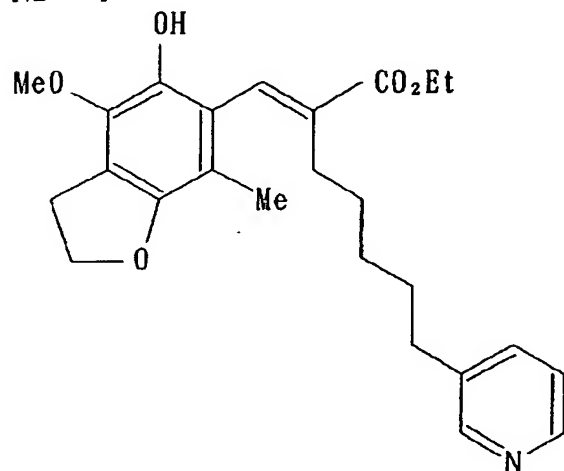
【0154】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 20  
1.31 (tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.50~1.65 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.46 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 4.56 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.48 (s, 1H), 7.20~7.28 (m, 1H), 7.53 (bd,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 8.38~8.45 (m, 2H)

#### 実施例29

(E)-3-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-7-メチル-6-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル

【0155】

【化60】



42

【0156】(E)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-4-メトキシ-7-メチル-6-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル200mg から、実施例18の(2)と同様の方法により標題化合物140mg を褐色油状物として得た。

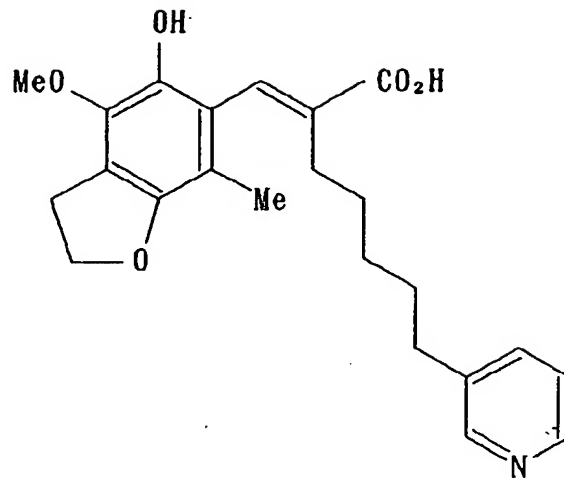
【0157】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm;  
1.26 (tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.34 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.40~1.49 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.21 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.47 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.33 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (s, 3H), 4.26 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.52 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例30

(E)-3-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-7-メチル-6-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

【0158】

【化61】



【0159】(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-4-メトキシ-7-メチル-6-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ペンチル〕アクリル酸エチル500mg から、実施例18と同様の方法により標題化合物350mgを褐色油状物として得た。

【0160】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.20~1.28(m, 2H), 1.40~1.50(m, 4H), 2.00(s, 3H), 2.24(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.49(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.29(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.84(s, 3H), 4.49(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.24(bs, 1H), 7.48(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(s, 1H), 8.45(bs, 2H)

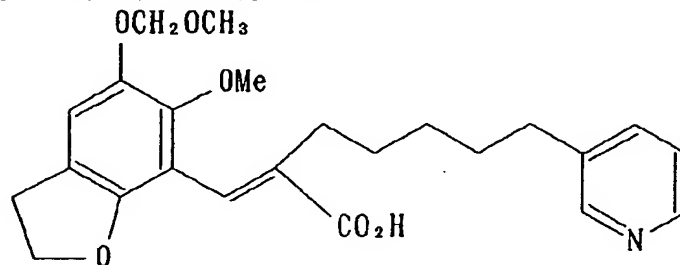
20

#### 実施例 3 1

(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ペンチル〕アクリル酸

【0161】

【化62】



【0162】(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ペンチル〕アクリル酸エチル 1.1g から、実施例18の(1)と同様の方法により標題化合物 1.0gを得た。

【0163】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.24~1.33(m, 2H), 1.49~1.60(m, 4H), 2.33(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.16(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.53(s, 3H), 3.75(s, 3H), 4.52(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 5.12(s, 2H), 40

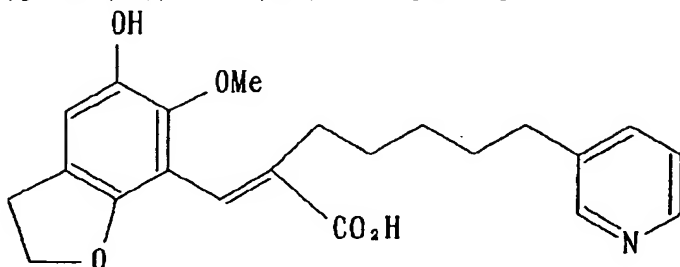
7.02(s, 1H), 7.21(dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48(dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57(s, 1H), 8.43(dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.44(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 3 2

(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ペンチル〕アクリル酸

【0164】

【化63】



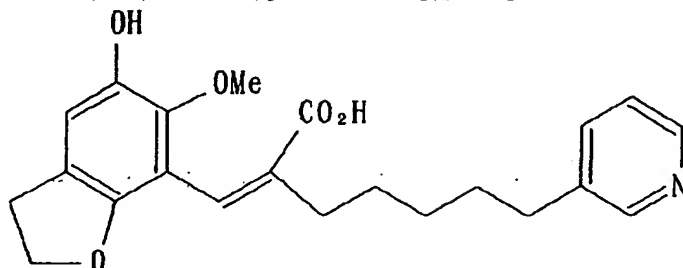
【0165】(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-メトキシ-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ペンチル〕アクリル酸1.0g から、実施例18の(2)と同様の方法により

50

標題化合物800mg を乳白色結晶として得た。

【0166】・融点；115～117℃

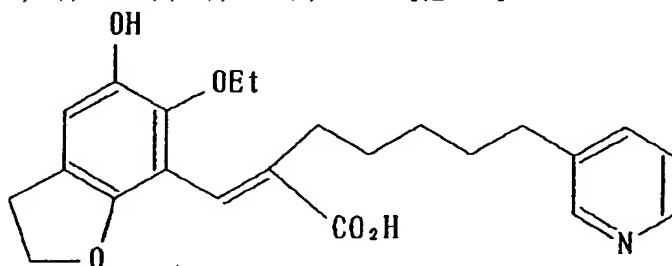
・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.19～1.27(m, 2H), 1.49～1.59(m, 4H), 2.35(t, J=7.5Hz, 2H), 2.56(t, J=7.5Hz, 2H), 3.14(t, J=8.5Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 4.50(t, J=8.5Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 7.23(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.49(dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 8.43(dd, J=1.



【0168】(Z)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-メトキシ-7-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチルから、実施例18と同様の方法により標題化合物を白色結晶として得た。

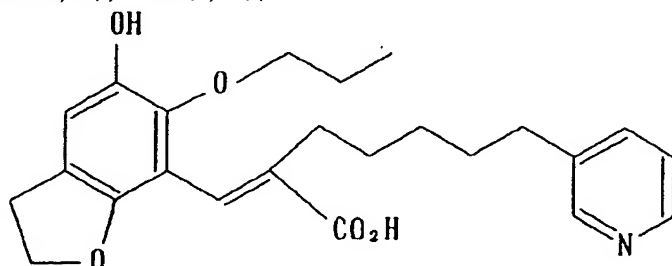
【0169】・融点；150～151℃

・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.42～1.44(m, 2H), 1.60～1.70(m, 4H), 2.48(t, J=7.5Hz, 2H), 2.63(t, J=7.5Hz, 2H), 3.09(t, J=8.5Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 4.47(t,



【0171】(E)-3-[6-エトキシ-2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル]-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸エチル 6.5g から、実施例18と同様の方法により標題化合物 1.7g を黄色アモルファスとして得た。

【0172】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.23～1.33(m, 5H), 1.49～1.56(m, 4H), 2.36(t, J=7.0Hz, 2H), 2.55(t, J=7.0Hz, 2H), 3.13(t, J=8.5Hz, 2H), 3.92 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.50(t, J=8.5Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 7.2



【0174】(E)-3-[2,3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-プロポキシ-7-ベンゾフ

5,5.0Hz, 1H), 8.45(d, J=1.5Hz, 1H)

実施例33

(Z)-3-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

【0167】

【化64】

J=8.5Hz, 2H), 6.58(s, 1H), 6.75(s, 1H), 7.24(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.55(bd, J=8.0Hz), 8.42(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.45(d, J=1.5Hz, 1H)

実施例34

20 (E)-3-(6-エトキシ-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-7-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

【0170】

【化65】

5(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.49(bd, J=8.0Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 8.43～8.45(m, 2H)

実施例35

(E)-3-(2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6-プロポキシ-7-ベンゾフラニル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]アクリル酸

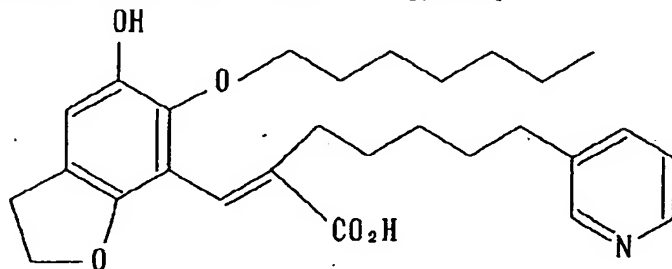
【0173】

【化66】



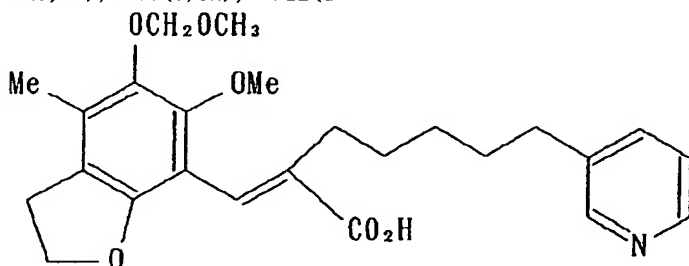
ラニル] - 2 - [5 - (3-ピリジル) ペンチル] アクリル酸エチル 7.1 g から、実施例 18 と同様の方法により標題化合物 1.5 g を黄色油状物として得た。

【0175】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.98 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.23~1.27 (m, 2H), 1.50~1.55 (m, 4H), 1.72 (tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.13 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.50 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (s, 1H), 7.24 (d,



【0177】(E) - 3 - [6-ヘプチルオキシ-2, 3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-7-ベンゾフラニル] - 2 - [5-(3-ピリジル) ペンチル] アクリル酸エチル 1.5 g から、実施例 18 と同様の方法により標題化合物 1.1 g を黄色油状物として得た。

【0178】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 0.86 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.20~1.42 (m, 10H), 1.46~1.58 (m, 4H), 1.69 (tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.36 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.13 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.49 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.83 (s, 1H), 7.22 (d,



【0180】(E) - 3 - [2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-4-メチル-7-ベンゾフラニル] - 2 - [5-(3-ピリジル) ペンチル] アクリル酸エチルから、実施例 18 の(1) と同様の方法により標題化合物を得た。

【0181】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm ; 1.24~1.33 (m, 2H), 1.45~1.65 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.3 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.09 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.54 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H),

d,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (bd,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 8.43~8.45 (m, 2H)

#### 実施例 36

(E) - 3 - (6-ヘプチルオキシ-2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-7-ベンゾフラニル) - 2 - [5-(3-ピリジル) ペンチル] アクリル酸

【0176】

【化67】

d,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 1H), 8.43 (dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H)

#### 実施例 37

(E) - 3 - [2, 3-ジヒドロ-6-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-4-メチル-7-ベンゾフラニル] - 2 - [5-(3-ピリジル) ペンチル] アクリル酸

【0179】

【化68】

5.01 (s, 2H), 7.23 (bs, 1H), 7.48 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (s, 1H), 8.45 (bs, 2H)

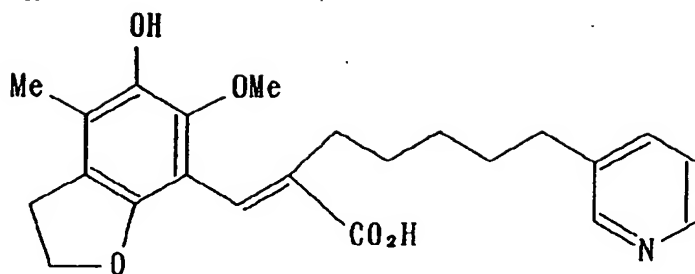
#### 実施例 38

(E) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチル-7-ベンゾフラニル) - 2 - [5-(3-ピリジル) ペンチル] アクリル酸

【0182】

【化69】

49



【0183】(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-メトキシ-4-メチル-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ベンチル〕アクリル酸から、実施例18の(2)と同様の方法により標題化合物を得た。

【0184】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.21~1.31(m, 2H), 1.44~1.64(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.37(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.56(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.09(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.70(s, 3H), 4.51(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.22(dd,  $J=5.0, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.48(bd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.60(s, 1H), 8.42~8.46(m, 2H)

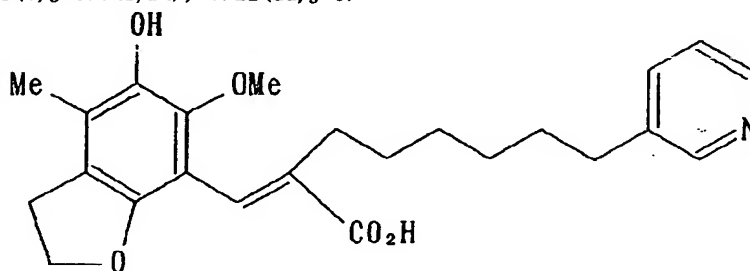
0, 7.5Hz, 1H), 7.48(bd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.60(s, 1H), 8.42~8.46(m, 2H)

#### 実施例 39

(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-メチル-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ヘキシル〕アクリル酸

【0185】

【化70】



【0186】(E)-3-〔2, 3-ジヒドロ-5-(メトキシメトキシ)-6-メトキシ-4-メチル-7-ベンゾフラニル〕-2-〔5-(3-ピリジル)ヘキシル〕アクリル酸エチル 1.5g から、実施例18と同様の方法により標題化合物410mgを黄色結晶として得た。

【0187】・融点; 145~146℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.23~1.29(m, 4H), 1.43~1.60(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.36(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.57(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.10(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.69(s, 3H), 4.52(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.24(dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50(dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59(s, 1H), 8.44~8.46(m, 2H)

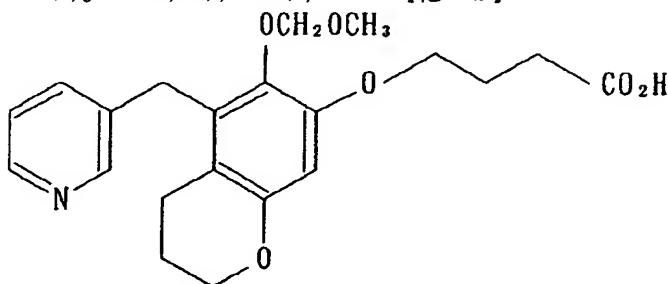
3H), 4.52(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.24(dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50(dt,  $J=1.5, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59(s, 1H), 8.44~8.46(m, 2H)

#### 実施例 40

4-〔〔3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル〕オキシ〕酪酸

【0188】

【化71】



【0189】実施例3で製造された4-〔〔3, 4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル〕オキシ〕酪酸エチル 1.4g から、実施例18の(1)と同様の方法により標題化合物860mgを白色結晶として得た。

【0190】 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.89(tt,  $J=7.0, 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.16(tt,  $J=7.5, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.41(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.57(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.44(s, 3H), 4.00~4.05(m, 4H), 4.08(s, 2H), 5.01(s, 2H), 6.37(s, 1H), 7.24(bs, 1H), 7.5(bd,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.45(bs, 2H)

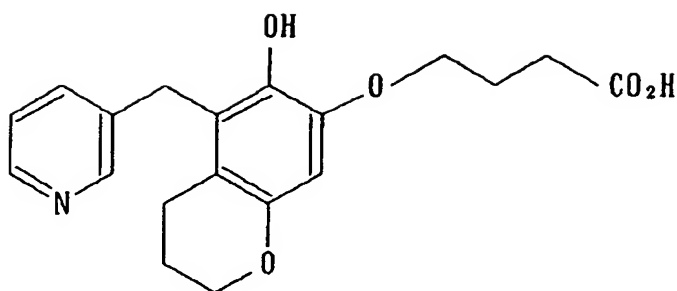
2.41(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.57(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.44(s, 3H), 4.00~4.05(m, 4H), 4.08(s, 2H), 5.01(s, 2H), 6.37(s, 1H), 7.24(bs, 1H), 7.5(bd,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.45(bs, 2H)

#### 実施例 41

4-〔〔3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-7-イル〕

ル) オキシ) 酪酸  
【0191】

## 【化72】



【0192】4- { (3, 4-ジヒドロ-6- (メトキシメトキシ) -5- (3-ピリジルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-7-イル) オキシ) 酪酸860mg から、実施例18の(2)と同様の方法により標題化合物320mgを白色結晶として得た。

【0193】・融点; 140~142℃

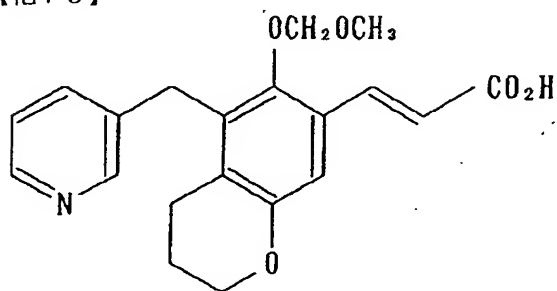
・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.80 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.91 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.41~2.53 (m, 4H), 3.89~3.93 (m, 6H), 6.28 (s, 1H), 7.20~7.28 (m, 1H), 7.46 (bd, J=8.0Hz, 1H), 8.28~8.44 (m, 2H)

## 実施例42

(E)-3- { (3, 4-ジヒドロ-6- (メトキシメトキシ) -5- (3-ピリジルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-7-イル) アクリル酸

【0194】

## 【化73】



【0195】(E)-3- { (3, 4-ジヒドロ-6- (メトキシメトキシ) -5- (3-ピリジルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-7-イル) アクリル酸エチル 1.0g から、実施例18の(1)と同様の方法により標題化合物900mgを白色結晶として得た。

【0196】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.94 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.09 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.41 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.22 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.42 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=15.0Hz, 1H), 8.45 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.5Hz, 1H)

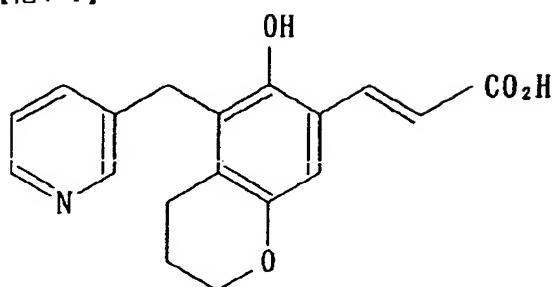
## 実施例43

(E)-3- { (3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-5- (3-ピリジルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-

7-イル) アクリル酸

【0197】

## 【化74】



20

【0198】(E)-3- { (3, 4-ジヒドロ-6- (メトキシメトキシ) -5- (3-ピリジルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-7-イル) アクリル酸から、実施例18の(2)と同様の方法により標題化合物を白色結晶として得た。

【0199】・融点; 195~197℃

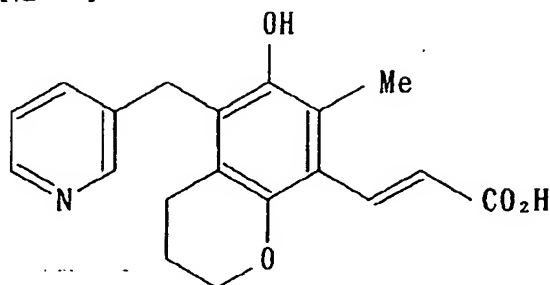
・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.95 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.36 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.43 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=15.0Hz, 1H), 8.34 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.73 (bs, 1H)

## 実施例44

(E)-3- { (3, 4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-7-メチル-5- (3-ピリジルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-8-イル) アクリル酸

【0200】

## 【化75】



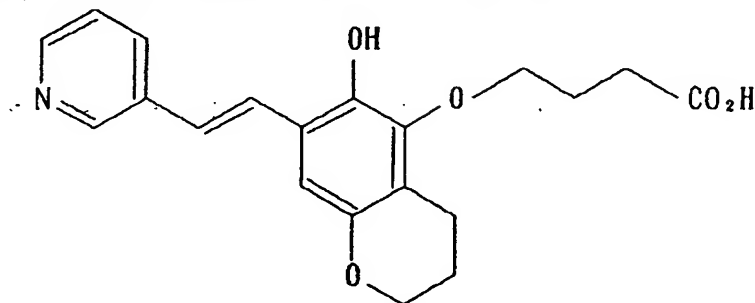
50

53

【0201】(E)-3-[3,4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-7-メチル-5-(3-ピリジルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-8-イル]アクリル酸エチル 1.7g から、実施例18と同様の方法により標題化合物200mg を白色結晶として得た。

【0202】・融点; 259~261℃

・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.95 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.11 (t, J=7.0Hz, 2H), 6.50 (d, J=15.0H



【0204】4-{[3,4-ジヒドロ-6-(メトキシメトキシ)-7-[(E)-2-(3-ピリジル)-1-ビニル]-2H-1-ベンゾピラン-5-イル]オキシ}酪酸エチル560mg から、実施例18と同様の方法により標題化合物260mg を黄色無晶形質として得た。

【0205】・<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.94 (tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.10 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.74

z, 1H), 7.18 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.45 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=15.0Hz, 1H), 8.37 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=1.5Hz, 1H)

実施例45

4-{[3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-7-[(E)-2-(3-ピリジル)-1-ビニル]-2H-1-ベンゾピラン-5-イル]オキシ}酪酸

【0203】

【化76】

(t, J=7.0Hz, 2H), 3.96 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.08 (t, J=7.0Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.54 (d, J=13.0Hz, 1H), 6.72 (d, J=13.0Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.63 (dt, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.34 (dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=1.5Hz, 1H)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 405/06	2 1 3	8829-4C		
405/12	2 1 3	8829-4C		
//(C O 7 D 405/06				
213:00		6701-4C		
311:00)		7729-4C		
(C O 7 D 405/06				
213:00		6701-4C		
307:00)		7729-4C		
(C O 7 D 405/12				
213:00		6701-4C		
311:00)		7729-4C		

(72)発明者 田上 克也  
茨城県つくば市梅園2-20-12 MKハイ  
ツ203  
(72)発明者 沼田 博敏  
茨城県つくば市並木3-18-7 イースト  
アベニューB201

(72)発明者 篠田 昌信  
茨城県つくば市春日4-19-13 紫山寮  
203  
(72)発明者 川原 哲也  
茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン  
学園304

(72)発明者 山津 功  
茨城県牛久市柏田3605-669

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**